



**Newsletter numero 52 del 15.02.2010**

---

**Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)**

---

**Sommario**

- I farmaci per l'ipercolesterolemia diminuiscono i livelli di LDL-C ma ancora non mostrano benefici clinici
- Rischio di fibrillazione atriale incidente in pazienti trattati con antipertensivi: uno studio caso-controllo di tipo nested
- Efficacia comparativa tra ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II nel trattamento della malattia cardiaca ischemica: una revisione sistematica
- Confronto fra ticagrelor e clopidogrel nei pazienti con una strategia invasiva programmata per sindromi coronariche acute: lo studio PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*), randomizzato in doppio cieco
- Confronto tra la terapia combinata litio-valproato e le rispettive monoterapie nella prevenzione delle ricadute del disturbo bipolare di tipo I: lo studio BALANCE (*Bipolar Affective disorder: Lithium/ANtiConvulsivant Evaluation*)
- Trial randomizzato di confronto tra una dieta a basso contenuto di carboidrati rispetto a orlistat + una dieta a basso contenuto lipidico per la riduzione del peso
- Vaccini per l'immunizzazione anti-rotavirus: potenziali strumenti per combattere la mortalità da diarrea

**I farmaci per l'ipercolesterolemia diminuiscono i livelli di LDL-C ma ancora non mostrano benefici clinici**

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Un piccolo studio (ARBITER 6-HALTS: *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis*) su 2 farmaci ipocolesterolemizzanti presentato al congresso annuale dell'American Heart Association ha suscitato commenti e domande su questioni rilevanti, che vanno dai pattern prescrittivi dei medici fino al ruolo dell'efficacia clinica (effectiveness) durante il processo di approvazione dei farmaci.

Lo studio ha confrontato 2 strategie terapeutiche che vedevano l'associazione delle statine con ezetimibe o con niacina a rilascio prolungato per diminuire il rischio cardiovascolare mediante la modifica dei livelli di colesterolo in uomini e donne con coronaropatia o con fattori di rischio equivalenti per la malattia coronarica: diabete mellito, valutazione del rischio  $\geq 20\%$  secondo lo score di Framingham a 10 anni, una concentrazione di calcio coronarico  $>200$  nelle donne o  $>400$  negli uomini.

I risultati hanno mostrato che ezetimibe riduce i livelli di LDL-C di 17,6 mg/dl rispetto ad una riduzione di 10,0 mg/dl con la niacina a rilascio prolungato. Quest'ultima, però, si è dimostrata superiore a ezetimibe come terapia aggiuntiva alle statine relativamente alla misurazione dello spessore dell'intima-media della carotide, una misura surrogata della progressione o della regressione dell'aterosclerosi.

Tali risultati infliggono un altro duro colpo ad ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo molto prescritto, approvato dall'FDA nel 2002 sulla base della sua capacità di ridurre i livelli di LDL-C. Tuttavia, nessuno studio ha ancora dimostrato che il farmaco determina un effettivo beneficio clinico, come la protezione dall'infarto del miocardio, dall'ictus o la riduzione della mortalità.

Gli interrogativi su ezetimibe sono numerosi: alla fine gli studi riusciranno a dimostrare che ezetimibe determina dei benefici clinici?

L'FDA dovrebbe approvare farmaci (soprattutto esponenti di nuove classi) che soddisfano degli indicatori surrogati validati senza esigere immediatamente studi post-marketing per dimostrare l'efficacia clinica?

Perché i medici continuano a prescrivere un farmaco la cui efficacia clinica è ancora da dimostrare e non prendono maggiormente in considerazione la niacina, di provata efficacia come terapia aggiuntiva delle statine?

Lo studio ARBITER 6-HALTS ha misurato lo spessore dell'intima-media della carotide in 208 pazienti già in trattamento con una terapia con statine per almeno 3 mesi e che presentavano livelli di LDL-C  $<100$  mg/dl e livelli di HDL-C  $<50$  mg/dl. I pazienti sono stati randomizzati a niacina a rilascio prolungato 2000 mg/die o a ezetimibe 10 mg/die. Dopo 14 mesi, lo spessore medio dell'intima carotidea era diminuito significativamente di 0,014 mm rispetto al basale solo nei pazienti che assumevano niacina ma non in quelli trattati con ezetimibe.

Lo studio ARBITER 6-HALTS segue altri 2 importanti studi pubblicati nel 2008. Nello studio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*; Rossebø AB et al. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56), su 1.873 pazienti con stenosi aortica, l'associazione di simvastatina ed ezetimibe non è risultata migliore di simvastatina e placebo nella riduzione dell'outcome combinato di eventi alla valvola aortica ed ischemici.

Nello studio ENHANCE (*Effect of Ezetimibe Plus Simvastatin vs Simvastatin Alone in Atherosclerosis in the Carotid Artery*; Kastelein JJ et al. *N Engl J Med* 2008;358: 1431-43), su

720 soggetti con ipercolesterolemia familiare, la terapia di associazione tra ezetimibe e simvastatina non ha determinato alcun effetto sullo spessore dell'intima-media della carotide nonostante fosse stata osservata una diminuzione dei livelli di LDL-C e di proteina C-reattiva rispetto alla simvastatina+placebo.

Nel frattempo, negli Stati Uniti circa 9 milioni di soggetti assumono ezetimibe da sola o in associazione a simvastatina rispetto a 2,5 milioni trattati con niacina a rilascio prolungato.

Un ampio studio è attualmente in corso per determinare l'efficacia clinica di ezetimibe, ma è iniziato 3 anni dopo l'approvazione della FDA e non produrrà risultati fino al 2015. Si tratta dello studio IMPROVE-IT (Examining Outcomes in Subjects with Acute Coronary syndrome: Vytarin [Ezetimibe/Simvastatin] vs Simvastatin) che prevede l'arruolamento di 18.000 pazienti con sindrome coronarica acuta recente che saranno seguiti per almeno 2,5 anni per valutare gli effetti dei trattamenti sia a breve che a lungo termine. Lo studio continuerà fino a quando almeno 5250 soggetti presenteranno uno degli eventi inclusi nell'end point primario (mortalità da cause cardiovascolari, infarto del miocardio, ricovero ospedaliero per angina instabile, rivascolarizzazione o stroke).

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** ezetimibe/simvastatina, niacina, efficacia clinica.

#### Riferimento bibliografico

Mitka M. Cholesterol drug lowers LDL-C levels but again fails to show clinical benefit. JAMA 2010; 303: 211-12.

### Rischio di fibrillazione atriale incidente in pazienti trattati con antipertensivi: uno studio caso-controllo di tipo nested

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

La fibrillazione atriale (FA), l'aritmia più frequentemente riscontrata nei paesi sviluppati, costituisce un fattore di rischio indipendente per eventi tromboembolici, in particolar modo ictus ed attacchi ischemici transitori. Le cause predisponenti più rilevanti della FA sono rappresentati da ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia ed insufficienza mitralica.

È stato dimostrato che i farmaci antipertensivi riducono il rischio di FA mediante la diminuzione della pressione arteriosa o l'effetto di rimodellamento atriale. In particolare, alcuni studi indicano che i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, quali ACE-inibitori e sartani, possiedono un'azione specifica nella prevenzione dei cambiamenti strutturali come la fibrosi atriale.

Utilizzando il database di medicina generale inglese GPRD (*General Practice Research Database*), è stato condotto uno studio caso-controllo di tipo nested con l'obiettivo di determinare e confrontare il rischio relativo di casi incidenti di FA in pazienti trattati con antipertensivi appartenenti a diverse classi farmacologiche.

È stato selezionato un campione di pazienti che avevano ricevuto una diagnosi di ipertensione ed una o più prescrizioni di ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici o qualsiasi combinazione di questi farmaci. Sono stati definiti "casi" tutti i pazienti di età compresa tra 20 e 79 anni con una prima diagnosi di FA effettuata tra il gennaio 1998 e l'estate 2008, successiva alla prescrizione di antipertensivi. I casi inoltre dovevano aver ricevuto, entro 90 giorni dalla diagnosi di FA ("data indice"), un nuovo trattamento farmacologico (digitale, beta-bloccanti, verapamil, diltiazem, altri antiaritmici, cumarine, aspirina, dipiridamolo, o qualsiasi combinazione di questi farmaci) oppure una consulenza cardiologica.

Sono stati esclusi a priori tutti i pazienti che nel database avessero una storia clinica antecedente alla prima diagnosi di FA <3 anni, quelli affetti da qualsiasi tipo di aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, malattia cardiaca ischemica, disturbi delle valvole cardiache, tireotossicosi, alcolismo, pneumopatia cronica ostruttiva in qualsiasi data precedente alla data indice, oppure coloro che avessero subito un intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti.

Per ogni caso sono stati selezionati 4 controlli tra i pazienti ipertesi, incrociati sulla base di età, sesso, medico di base e calendario temporale (è stata assegnata la stessa data indice di ciascun caso ai corrispondenti controlli).

Su una popolazione complessiva di 682.993 pazienti ipertesi trattati farmacologicamente, 4661, con diagnosi di FA, rientravano nella definizione di caso e 18.642, senza diagnosi di FA, sono stati selezionati come controlli. Il 62% dei casi era di età  $\geq 70$  anni alla prima diagnosi di FA ed il 47% era di sesso maschile.

I pazienti obesi (con elevato indice di massa corporea, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) presentavano un rischio di FA superiore rispetto a quelli con peso normale (OR 1,71; 95% CI 1,56-1,88), mentre i fumatori avevano un rischio inferiore rispetto ai non fumatori (OR 0,81; 0,72-0,90).

Confrontati con il gruppo di riferimento, costituito da pazienti in terapia con calcio-antagonisti, i soggetti sottoposti a trattamento a lungo termine ( $\geq 12$  mesi) con ACE inibitori (OR aggiustato 0,75; 0,65-0,87,  $p < 0,001$ ) o sartani (OR aggiustato 0,71; 0,57-0,89,  $p = 0,003$ ) in monoterapia hanno mostrato un rischio minore di insorgenza di FA. Anche i pazienti trattati esclusivamente con beta-bloccanti nell'anno precedente presentavano una minore incidenza di FA (OR aggiustato 0,78; 0,67-0,92,  $p = 0,002$ ) rispetto ai trattati con calcio-antagonisti.

Lo studio presenta alcuni limiti. I risultati non sono generalizzabili a pazienti affetti da ipertensione severa, dal momento che la riduzione del rischio di FA è stata osservata esclusivamente nei pazienti con ipertensione da lieve a moderata che richiedevano soltanto una monoterapia. Non è stato possibile valutare la riduzione della pressione arteriosa poiché questo dato non è stato registrato in modo sistematico. È ipotizzabile, inoltre, che qualche caso di FA non sia stato individuato, ad esempio, in corrispondenza di una terapia con una classe specifica di antipertensivi monitorata più rigorosamente rispetto ai trattati con altre classi.

Le diagnosi di FA non sono state validate ed i risultati potrebbero essere stati influenzati dall'uso concomitante di diuretici. Infine, per alcuni pazienti l'associazione tra terapia antipertensiva e rischio di FA potrebbe non riflettere l'effetto del farmaco prescritto, ma piuttosto la severità della ipertensione o di altre patologie preesistenti.

Lo studio ha mostrato che in pazienti ipertesi rispetto ad una monoterapia con calcio-antagonisti, quella con ACE inibitori, sartani o beta-bloccanti riduce il rischio di fibrillazione atriale.

**Conflitto di interesse:** nessuno dichiarato.

**Parole chiave:** antipertensivi, fibrillazione atriale, studio caso-controllo nested.

#### Riferimento bibliografico

Schaer BA et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 78-84.

**Efficacia comparativa tra ACE-inibitori ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II nel trattamento della malattia cardiaca ischemica: una revisione sistematica**

A cura della Dott.ssa Maria Antonietta Catania

ACE-inibitori (ACE-I) ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) determinano benefici dimostrati in pazienti con scompenso cardiaco ed infarto miocardico con disfunzione ventricolare, mentre non è ancora chiaro quale sia il loro ruolo nei soggetti con funzionalità ventricolare preservata. Precedenti revisioni sistematiche non hanno considerato i trial più recenti su ACE-I, né hanno valutato gli ARB in monoterapia o in associazione con ACE-I in questa popolazione.

Per confrontare rischi e benefici di ACE-I ed ARB, da soli o in associazione (verso placebo o comparator attivo), in pazienti adulti con malattia cardiaca ischemica stabile e funzionalità ventricolare preservata, è stata condotta una revisione sistematica utilizzando MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cochrane Database of Systematic Reviews, selezionando trial della durata di almeno 6 mesi. Le evidenze sono state classificate come: elevate, moderate o scarse.

L'obiettivo della revisione era valutare il rischio/beneficio dell'aggiunta di ACE-I o ARB alla terapia standard, le differenze tra la terapia combinata e la monoterapia ed il rischio/beneficio in sottopopolazioni predefinite.

Sono stati individuati 4 outcome di efficacia: mortalità totale, mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale ed un end point composito (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e stroke). L'outcome di sicurezza era costituito dall'abbandono dello studio per eventi avversi, ipotensione, sincope e tosse.

Sono stati selezionati 9 RCT, 2 studi comparativi non randomizzati e 6 revisioni sistematiche.

**Evidenze di efficacia con ACE-I o ARB**

Sono stati selezionati 8 RCT placebo-controllati e uno verso comparator attivo (amlodipina).

Tutti i trial (eccetto uno) avevano avuto una randomizzazione accurata, erano in doppio cieco e presentavano analisi intention-to-treat; 7 trial erano stati condotti su ACE-I (enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril e zofenopril), mentre uno solo su ARB (telmisartan) in pazienti intolleranti agli ACE-I.

L'età media dei partecipanti variava da 57 a 67 anni, il 57-89% era di sesso maschile e le comorbidità presenti erano diabete, ipertensione, vasculopatia periferica e anamnesi positiva per stroke o attacchi ischemici transitori. La terapia medica al basale variava a seconda dello studio considerato e comprendeva beta-bloccanti, antiaggreganti ed ipolipemizzanti.

*Mortalità totale e cardiovascolare*

Sette RCT hanno riportato dati sulla mortalità totale; l'analisi aggregata ha evidenziato che gli ACE-I hanno ridotto il rischio (RR 0,87; 95% CI 0,81-0,94) rispetto a placebo. Un solo RCT ha suggerito che gli ARB non influenzano il rischio di mortalità totale rispetto a placebo (RR 1,05; 0,91-1,20). Il RR aggregato, comprensivo di tutti i trial sia su ACE-I che su ARB, era 0,91 (0,84-0,98).

In merito alla mortalità cardiovascolare, l'analisi aggregata ha mostrato una riduzione del rischio con ACE-I rispetto a placebo (RR 0,83; 0,70-0,98), mentre l'unico studio relativo ad ARB non ha evidenziato differenze rispetto a placebo (RR 1,02; 0,86-1,22). Il RR aggregato era 0,87 (0,75-1,02).

*Infarto miocardico non fatale*

Sei RCT sugli ACE-I hanno riportato dati sull'infarto miocardico non fatale; l'analisi aggregata ha evidenziato che gli ACE-I si associano ad una riduzione del rischio di tale evento cardiovascolare (RR 0,83; 0,73-0,94) rispetto a placebo. La terapia con ARB non è stata valutata verso placebo.

### Stroke

Sette RCT hanno riportato dati sullo stroke; l'analisi aggregata ha evidenziato che gli ACE-I si associano ad una riduzione del rischio di stroke (RR 0,78; 0,63- 0,97) rispetto a placebo, mentre, secondo l'unico studio condotto, gli ARB non differiscono dal placebo (RR 0,83; 0,65- 1,06). Il RR aggregato era 0,79 (0,67-0,93).

### End point composito

Tre RCT hanno riportato dati sull'end point composito; l'analisi aggregata di 2 RCT ha suggerito che gli ACE-I riducono il rischio (RR 0,85; 0,72-1,01) rispetto a placebo, così come gli ARB (RR 0,88; 0,77-1,00). Il RR aggregato era 0,86 (0,77-0,95).

### Evidenza di sicurezza con ACE-I o ARB

Tre trial su 8 (tutti condotti su ACE-I) hanno riportato i dati sull'outcome di sicurezza; l'analisi aggregata ha evidenziato che gli ACE-I:

- erano più propensi ad indurre all'abbandono dello studio per eventi avversi rispetto a placebo (RR 2,30; 1,34-3,95). Uno studio ha dimostrato un aumento del rischio di abbandono di 10 volte (RR 10,37; 3,42-31,72), mentre un altro ha mostrato un aumento molto più contenuto (RR 2,21; 1,93- 2,54);
- non hanno avuto effetto sul rischio di ipotensione (RR 1,79; 0,68-4,71);
- sono stati associati, rispetto a placebo, ad un aumento del rischio di sincope (RR 1,24; 1,02-1,52) e di tosse (RR 1,67; 1,22-2,29).

### Evidenze di efficacia e sicurezza dell'associazione ACE-I + ARB

Lo studio ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ha valutato la terapia combinata: ramipril vs telmisartan vs associazione (*vedi "SIF-Farmaci in evidenza" n. 21 del 15-09-2008*). La terapia combinata non differiva significativamente rispetto a ramipril in termini di mortalità totale (RR 1,07; 0,98-1,16), mortalità cardiovascolare (RR 1,04; 0,93-1,17), infarto miocardico totale (RR 1,08; 0,94-1,23), stroke (RR 0,93; 0,81-1,07) o end point composito di questi ultimi 3 (RR 1,00; 0,93-1,09), ma si associava ad un maggior numero di abbandoni dello studio ( $p < 0,001$ ), abbandoni per ipotensione ( $p < 0,001$ ) e sincope ( $p < 0,03$ ).

L'ONTARGET ha anche confrontato l'efficacia di ACE-I e ARB, senza riscontrare differenze negli outcome considerati; tuttavia, la terapia con ARB comportava un minor numero di interruzioni dello studio ( $p = 0,02$ ) e di interruzioni per ipotensione ( $p < 0,001$ ) e tosse ( $p < 0,001$ ) rispetto alla terapia con ACE-I.

### Evidenze di efficacia e sicurezza in specifici sottogruppi

Pochi trial hanno confrontato ACE-I, ARB o la loro associazione in specifici sottogruppi di pazienti. L'analisi aggregata di 2 RCT ha dimostrato che gli ACE-I riducono la percentuale di eventi in misura maggiore nei pazienti non trattati con antiaggreganti (valore di  $p$  per l'interazione  $< 0,003$ ) ed in quelli non sottoposti in precedenza a rivascolarizzazione coronarica (valore di  $p$  per l'interazione = 0,078), mentre non sono state osservate differenze tra i pazienti che ricevevano o meno beta-bloccanti (valore di  $p$  per l'interazione = 0,139) od ipolipemizzanti (valore di  $p$  per l'interazione = 0,651).

Un solo trial sulla terapia con ARB non ha riscontrato differenze negli outcome in pazienti trattati o meno con statine (valore di  $p$  per l'interazione = 0,287). Su 4 trial che avevano valutato l'effetto del rischio al basale su specifici trattamenti, solo uno ha trovato un'associazione positiva sul rischio per l'end point composito.

Questa revisione sistematica presenta una serie di limiti:

- analisi solo di dati provenienti da RCT pubblicati o forniti dagli autori,
- impossibilità a valutare adeguatamente i bias di pubblicazione per diversi outcome,
- dati relativi ai sottogruppi non adeguatamente riportati,



- applicabilità dei risultati condizionata dalle caratteristiche del campione (soggetti di 60-67 anni, in prevalenza maschi),
- mancata valutazione della funzione ventricolare sinistra,
- segnalazione non adeguata degli eventi avversi, tale da compromettere la possibilità di valutare il rapporto rischio/beneficio.

Gli ACE-I riducono il rischio di mortalità, stroke ed infarto miocardico in pazienti con malattia cardiaca ischemica e funzione ventricolare preservata, già in terapia standard (beta-bloccanti, statine ed aspirina), mentre le evidenze relative agli ARB sono limitate.

La terapia combinata ACE-I+ARB non sembra essere più efficace rispetto alla monoterapia con ACE-I e si associa ad un aumento del rischio di ipotensione e sincope.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dalla University of Connecticut/Hartford Hospital Evidence-based Practice Center con l'Agency for Healthcare Research and Quality.

**Parole chiave:** ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, malattia cardiaca ischemica, revisione sistematica.

#### Riferimenti bibliografici

Baker WL et al. Systematic Review: comparative effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med.* 2009;151:861-71.

### Confronto fra ticagrelor e clopidogrel nei pazienti con una strategia invasiva programmata per sindromi coronariche acute: lo studio PLATO (*PLATelet inhibition and patient Outcomes*), randomizzato in doppio cieco

A cura della Dott.ssa Francesca Parini

Clopidogrel, una tienopiridina, in associazione all'aspirina è raccomandato nella prevenzione dell'infarto miocardico e della trombosi dello stent nei pazienti con sindromi coronariche acute con o senza innalzamento del tratto ST. Poiché le tienopiridine sono antiaggreganti piastrinici irreversibili (è necessaria la sintesi di nuove piastrine per ripristinare la normale funzionalità aggregante) e sono quindi gravate da un elevato rischio di determinare sanguinamenti gravi, l'impiego di questi farmaci nei pazienti con severe sindromi coronariche è molto variabile e controverso.

Ticagrelor (\*), un antagonista reversibile e diretto del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub>, determina una più consistente inibizione dell'aggregazione piastrinica e una più rapida insorgenza e reversione dell'effetto antiaggregante rispetto al clopidogrel.

Nello studio PLATO, in un'ampia popolazione di pazienti con sindromi coronariche acute sottoposte al trattamento subito dopo il ricovero, ticagrelor ha determinato esiti migliori rispetto a clopidogrel in termini di prevenzione dei decessi da cause cardiovascolari e totali, di infarto miocardico e di trombosi dello stent, senza un incremento dei tassi di sanguinamento maggiore.

In questo lavoro ticagrelor e clopidogrel sono stati confrontati in pazienti con sindromi coronariche acute per i quali era stata programmata una strategia invasiva.

Lo studio PLATO era uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco, condotto su pazienti ospedalizzati per sindromi coronariche acute con o senza innalzamento del tratto ST e con un esordio dei sintomi nelle 24 ore precedenti. Per i pazienti senza innalzamento del tratto ST i criteri di inclusione dovevano comprendere almeno due delle seguenti condizioni: depressione ST o innalzamento transitorio del tratto ST di almeno 1 mm in  $\geq 2$  derivazioni contigue; marker di necrosi

miocardica positivi oppure uno dei seguenti fattori di rischio quali età  $\geq 60$  anni, pregresso infarto miocardico o bypass coronario (CABG); malattia coronarica con stenosi  $\geq 50\%$  in almeno due vasi; pregresso stroke ischemico, attacco ischemico transitorio, stenosi carotidea  $\geq 50\%$  o rivascularizzazione cerebrale; diabete mellito; arteriopatia periferica o insufficienza renale cronica (clearance della creatinina  $< 60$  ml/min).

Per i pazienti con infarto del miocardio con innalzamento del tratto ST i criteri di inclusione erano: persistente innalzamento del segmento ST di almeno 0.1 mV in  $\geq 2$  derivazioni contigue o insorgenza di un nuovo blocco di branca sinistro e la necessità di una angioplastica coronarica percutanea primaria (PCI).

I principali criteri di esclusione erano: controindicazione all'utilizzo di clopidogrel, trattamento con fibrinolitici nelle 24 ore precedenti la randomizzazione, necessità di farmaci anticoagulanti orali, una complicanza acuta in seguito a PCI, PCI eseguita prima della prima dose del farmaco dello studio, aumentato rischio di bradicardia e utilizzo concomitante di potenti inibitori o induttori del CYP3A.

Nella fase in doppio cieco, i pazienti sono stati randomizzati a ticagrelor ad una dose di carico di 180 mg per via orale seguita da una dose di mantenimento di 90 mg 2 volte/die oppure a clopidogrel ad una dose di carico di 300 mg per via orale seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die.

Ai pazienti sottoposti a PCI più di 24 ore dopo essere stati randomizzati, è stata somministrata una dose supplementare di 90 mg di ticagrelor prima della procedura mentre ai soggetti sottoposti a PCI in qualsiasi momento della randomizzazione, è stata somministrata, a discrezione dell'investigatore, una dose supplementare di carico di 300 mg di clopidogrel prima. Inoltre tutti i pazienti avevano ricevuto aspirina al dosaggio di 75-100 mg/die al giorno (325 mg nei non trattati in precedenza) mentre, dopo il posizionamento dello stent, la terapia con aspirina 325 mg/die è proseguita fino a 6 mesi. La durata dello studio è stata di 6-12 mesi mentre il follow-up per la sicurezza è stato di 1 mese dopo il termine dello studio.

L'end point primario era di tipo composito ed includeva la mortalità da cause vascolari, l'infarto del miocardio e lo stroke. Gli end point secondari erano: uno composito di mortalità da tutte le cause, infarto miocardico e stroke; mortalità da cause vascolari, infarto del miocardio, stroke, grave ischemia cardiaca ricorrente, ischemia cardiaca ricorrente, attacco ischemico transitorio o altri eventi trombotici arteriosi; componenti dell'end point primario; la mortalità da tutte le cause e la trombosi dello stent.

L'end point primario di sicurezza era rappresentato dal tasso di sanguinamenti maggiori.

Dei 18.624 pazienti con sindromi coronariche acute con o senza innalzamento del tratto ST reclutati nello studio PLATO tra ottobre 2006 e luglio 2008, il 72% doveva essere sottoposto ad una strategia invasiva. Le caratteristiche al basale dei due gruppi randomizzati erano ben equilibrate.

Gli end point primari e secondari si sono verificati in una percentuale inferiore di pazienti nel gruppo ticagrelor rispetto al gruppo clopidogrel.

L'end point primario (tasso di mortalità da cause cardiovascolari, per infarto miocardico e per stroke) è risultato inferiore nel gruppo ticagrelor rispetto al clopidogrel (9% vs 10,7%; HR 0,84, 95% CI 0,75-0,94,  $p=0,0025$ ) ma i tassi di stroke non differivano tra i due gruppi. Il tasso di mortalità totale è stato significativamente inferiore nel gruppo ticagrelor rispetto al gruppo clopidogrel (3,94% versus 5,02%).

Il tasso di trombosi dello stent definita è risultato inferiore nel gruppo ticagrelor rispetto a clopidogrel (1,3% versus 2%, HR 0,64, 0,46-0,88,  $p=0,0054$ ), con nessuna differenza relativa al tipo di stent (medicati rispetto ai metallici).

Il tasso di sanguinamento maggiore non differiva tra i due gruppi (11,5% con ticagrelor vs 11,6% con clopidogrel,  $p=0,88$ ). Episodi di dispnea nei 12 mesi sono risultati più comuni nel gruppo ticagrelor rispetto al clopidogrel (13,9% versus 8%); tuttavia, solo lo 0,8% dei pazienti del gruppo



ticagrelor e lo 0,2% del braccio clopidogrel ha interrotto l'assunzione del farmaco in studio a causa di questi eventi.

I tassi di mortalità da cause non cardiovascolari non sono stati significativamente differenti nei due gruppi (0,5% con ticagrelor vs 0,6% con clopidogrel,  $p=0,19$ ).

I vantaggi dimostrati dal ticagrelor rispetto al clopidogrel potrebbero essere spiegati dalle sue proprietà farmacologiche: a 30 minuti dalla somministrazione, alla dose di carico di 180 mg, si ottiene lo stesso effetto antiaggregante piastrinico ottenuto dopo 8 ore dal clopidogrel ad una dose di carico di 600 mg.

Alla luce dei risultati ottenuti, ticagrelor sembra essere un'opzione migliore di clopidogrel nei pazienti con sindromi coronariche acute candidati a una strategia invasiva nel breve termine.

Le stesse conclusioni sono riprese in termini positivi dall'editoriale di accompagnamento all'articolo, nel quale viene sottolineato il notevole impatto dei risultati ottenuti, ma senza tralasciare l'importanza di una terapia personalizzata per ogni paziente in base al bilancio tra il rischio di ischemia e quello di sanguinamento.

(\* *Non ancora in commercio in Italia.*)

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato da Astra Zeneca.

**Parole chiave:** clopidogrel, ticagrelor, sindrome coronarica acuta.

#### Riferimenti bibliografici

Cannon CP et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-93.  
Stone GW. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet* 2010; 375: 263-65.

#### Confronto tra la terapia combinata litio-valproato e le rispettive monoterapie nella prevenzione delle ricadute del disturbo bipolare di tipo I: lo studio BALANCE (*Bipolar Affective disorder: Lithium/ANTIConvulsivant Evaluation*)

A cura delle Dott.sse Sabrina Montagnani e Stefania Mantarro e del Dott. Marco Tuccori

Litio carbonato e sodio valproato sono entrambi raccomandati come monoterapie per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare, tuttavia in molti pazienti non risultano pienamente efficaci.

Lo studio BALANCE, randomizzato, in aperto e della durata di 24 mesi, è stato condotto per valutare se la terapia combinata con litio e valproato sia in grado di dare esiti migliori rispetto alle rispettive monoterapie nella prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare di tipo I.

Il reclutamento dei pazienti è stato eseguito in 41 paesi, compresa l'Italia, nel periodo maggio 2001-febbraio 2007. I pazienti sono entrati inizialmente in una fase attiva di run-in, della durata di 4-8 settimane, per limitare la randomizzazione a quelli che mostravano buona tollerabilità nel breve termine ad entrambi i farmaci. I criteri di inclusione erano: pazienti di entrambi i sessi di età  $\geq 16$  anni, con diagnosi clinica di disturbo bipolare di tipo I (secondo i criteri del DSM IV) che soddisfacessero cinque criteri: 1) firma del consenso informato; 2) pazienti non in fase acuta e con indicazione clinica di una terapia a lungo termine per la prevenzione delle ricadute; 3) giudizio positivo da parte del clinico per la terapia di associazione litio-valproato; 4) assenza di controindicazioni per i farmaci in studio (es. gravidanza); 5) possesso di residenza in uno dei paesi coinvolti nello studio.

I pazienti sono stati randomizzati in tre bracci: 1) terapia di associazione litio+valproato; 2) monoterapia con litio; 3) monoterapia con valproato. Nella fase di run-in, le dosi di litio producevano una concentrazione plasmatica di 0,4-1 mmol/l e quelle di valproato di 750 mg/die fino a una dose target di 1250 mg/die o la massima tollerata.

Come misura primaria di esito è stato considerato il tempo trascorso fino ad un nuovo intervento per un episodio acuto di disturbo dell'umore, compreso il trattamento farmacologico (introduzione di un nuovo farmaco, aumento della dose di un farmaco concomitante, ripristino della terapia con un farmaco sospeso o aumento della dose del farmaco in studio) o il ricovero in ospedale.

Le misure secondarie di esito comprendevano: il tempo trascorso fino all'insorgenza di un nuovo episodio depressivo o maniacale, la valutazione globale delle funzionalità, gli episodi di autolesionismo, la qualità di vita valutata secondo il questionario EuroQol (EQ-5D), gli eventi avversi, l'abbandono del trattamento in studio e l'aderenza valutata dallo sperimentatore.

L'analisi è stata di tipo intention-to-treat e la durata dello studio è stata di 2 anni o fino al fallimento della terapia.

Un totale di 330 pazienti sono stati randomizzati nei tre bracci di trattamento. Durante il follow-up, l'end point I si è verificato nel 54% dei pazienti che assumevano la terapia di combinazione, nel 59% del gruppo in monoterapia con litio e nel 69% del braccio in monoterapia con valproato. I valori di HR sono risultati di 0.71 (95% CI 0.51-1.00;  $p=0.0472$ ) per il confronto tra la monoterapia con litio rispetto a quella con valproato, di 0.59 (0.42-0.83,  $p=0.0023$ ) per l'associazione rispetto al valproato da solo e di 0.82 (0.58-1.17,  $p=0.27$ ) per l'associazione rispetto al litio da solo.

L'analisi per sottogruppi in funzione della severità e del tipo di disturbo al basale non ha mostrato esiti differenti.

L'HR aggiustato per il rischio di ospedalizzazione è risultato di 0.51 (0.27-0.96) per il confronto tra l'associazione rispetto alla monoterapia con valproato e di 0.72 (0.38-1.38) rispetto alla monoterapia con litio. Il beneficio della terapia di associazione rispetto al valproato da solo era più evidente per la prevenzione degli episodi maniacali (HR 0.50; 0.31-0.79,  $p=0,003$ ) mentre il litio da solo presentava dei vantaggi sul valproato per gli episodi depressivi (HR 0.63; 0.41-0.96,  $p=0.0331$ ).

I gruppi non differivano tra loro per gli abbandoni del trattamento, gli episodi di autolesionismo, la qualità di vita e la valutazione della funzionalità globale.

I soggetti che hanno sviluppato eventi avversi gravi sono stati 16 di cui 7 del gruppo in monoterapia con valproato (3 i decessi causati da stroke, peritonite e carcinoma bronchiale), 5 in monoterapia con litio (2 i decessi causati da insufficienza respiratoria e broncopolmonite) e 4 in terapia di associazione (1 decesso per insufficienza respiratoria). Un evento, ovaio policistico, è stato considerato correlato all'aumento di peso determinato dal trattamento.

I risultati ottenuti dello studio BALANCE hanno ricadute importanti sulle decisioni cliniche per la terapia a lungo termine del disturbo bipolare.

Dagli esiti dello studio si evince che nei pazienti nei quali è indicata una terapia a lungo termine, sia l'associazione di litio + valproato che la monoterapia con litio sono più efficaci del valproato in monoterapia per la prevenzione delle ricadute nel disturbo bipolare di tipo I.

L'editoriale di accompagnamento allo studio sottolinea che le raccomandazioni degli autori, secondo le quali i pazienti che non rispondono più al litio nel lungo termine dovrebbero iniziare una terapia combinata di litio + valproato, è discutibile. La combinazione potrebbe produrre certamente un risultato migliore rispetto al litio in monoterapia in questo sottogruppo di pazienti. Tuttavia, in questa situazione, molti clinici potrebbero preferire strategie alternative che non prevedono né litio né valproato, in considerazione degli effetti tossici renali del litio a lungo termine. In generale,

nonostante l'assenza di un gruppo di controllo con placebo, lo studio BALANCE conferma l'efficacia a lungo termine della terapia con il litio non solo nella prevenzione degli episodi maniacali ma anche di quelli depressivi.

**Conflitto di interesse:** lo studio è finanziato in parte da Sanofi-Aventis (ditta produttrice di sodio valproato) e dallo Stanley Medical Research Institute. Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto compensi per consulenze e finanziamenti per attività di ricerca da diverse ditte farmaceutiche

**Parole chiave:** disturbo bipolare di tipo I, associazione litio-valproato, studio di coorte in aperto.

#### Riferimenti bibliografici

The BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010, 375: 385-95.

Licht RW. A new BALANCE in bipolar I disorder. *Lancet* 2010, 375: 350-53.

### Trial randomizzato di confronto tra una dieta a basso contenuto di carboidrati rispetto a orlistat + una dieta a basso contenuto lipidico per la riduzione del peso

A cura della Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro

L'associazione di una dieta ipocalorica con farmaci per il controllo dell'appetito ha dato risultati migliori rispetto alla sola dieta, tuttavia non è stato effettuato ancora un confronto diretto tra l'efficacia dei farmaci per perdere peso e una dieta a basso contenuto di carboidrati. Poiché attualmente orlistat è disponibile anche come farmaco da banco, si è reso necessario effettuare un confronto con altre metodologie di intervento quali una dieta povera di carboidrati.

Lo scopo di questo studio è stato esaminare il peso corporeo, il metabolismo e gli eventi avversi per 48 settimane in pazienti ambulatoriali randomizzati a una dieta chetogenica a basso contenuto di carboidrati (LCKD) o a una terapia con orlistat associata ad una dieta a basso contenuto di lipidi e a basso apporto calorico (O+LFD). L'ipotesi alla base dello studio era verificare se la perdita di peso poteva essere maggiore nei pazienti trattati con la LCKD.

I soggetti sono stati reclutati dagli ambulatori medici affiliati con il Department of Veterans Affairs Medical Center di Durham (North Carolina) tra aprile 2005 e ottobre 2006.

I criteri di inclusione erano: età compresa tra i 18 e i 70 anni, BMI (body mass index) tra 27 e 30 kg/m<sup>2</sup> più una patologia correlata all'obesità o un BMI  $\geq 30$  indipendentemente dalle comorbidità.

I criteri di esclusione erano la perdita di peso nel mese precedente, gravidanza, allattamento o mancato uso di metodi contraccettivi, diabete mellito di tipo 1, malattia cardiaca instabile, demenza, patologia psichiatrica instabile, uso di sostanze d'abuso, pressione arteriosa  $>160/100$  mmHg, creatinina sierica  $>1.5$  mg/dL negli uomini e  $>1.3$  mg/dL nelle donne, transaminasi epatiche raddoppiate rispetto ai valori normali, fosfatasi alcalina  $>120$  U/L o bilirubina totale  $>1.6$  mg/dL, emoglobina A<sub>1c</sub>  $>11\%$ , trigliceridi a digiuno  $>600$  mg/dL, colesterolo LDL  $>190$  mg/dL.

La randomizzazione è stata stratificata per sesso e presenza di diabete di tipo 2. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati previsti degli incontri a piccoli gruppi ogni 2 settimane per un totale di 24 settimane, poi ogni 4 settimane per un periodo di 24 settimane.

I due gruppi di trattamento risultavano simili per quantità di calorie, macronutrienti e fibre assunti al basale; nel corso dello studio, l'apporto calorico è stato notevolmente ridotto rispetto al basale.

Le principali misure di esito erano la valutazione del peso corporeo, della pressione arteriosa, dei livelli lipidici a digiuno e dei parametri glicemici.

L'aderenza alla dieta è stata misurata valutando le registrazioni relative a 4 giorni di alimentazione al basale e alle settimane 2, 12, 24, 36, 48. I campioni di sangue e di urine sono stati prelevati dopo 8 ore di digiuno al basale e alle settimane 2, 12, 24, 36, 48.

Durante il periodo di reclutamento, 525 volontari sono stati sottoposti a screening telefonico per valutarne l'eleggibilità; ne sono stati arruolati 280 e randomizzati 160. Di questi, 14 non hanno partecipato alla prima visita prevista dallo studio. Dei 33 partecipanti che hanno sospeso il trattamento, 9 hanno accettato di tornare alla 48° settimana per effettuare le misurazioni mentre 5 pazienti hanno abbandonato lo studio per ragioni di sicurezza.

L'età media era di 52 anni, il valore medio di BMI 39,3 kg/m<sup>2</sup>, il 72% dei pazienti era di sesso maschile ed il 32% era affetto da diabete di tipo 2. Il 79% dei soggetti del gruppo LCKD e l'88% di quello O+LFD hanno completato le misurazioni alla 48° settimana.

Dopo 48 settimane, la perdita di peso è risultata simile tra i gruppi, con valori statisticamente significativi: nel gruppo LCKD è stata ottenuta una variazione media dal basale di -9,5% (95% CI da -12,1 a -6,9) corrispondente a 11,4 kg in meno rispetto a -8,5% nel gruppo con O+LFD (da -11 a -6,1) corrispondente a 9,6 kg in meno.

Il gruppo LCKD mostrava un miglioramento più marcato rispetto al gruppo O+LFD dei valori di pressione diastolica e sistolica. Per i partecipanti al gruppo LCKD la variazione dei valori di pressione sistolica era pari a -5.9 mmHg (da -8.8 a -3.1) mentre la variazione dei valori di pressione diastolica era pari a -4.5 mmHg (da -6.6 a -2.5); le variazioni corrispondenti nel gruppo O+LFD erano di 1.5 mmHg (da -0.9 a 3.9) e 0.4 mmHg (da -1.3 a 2.2).

I 2 interventi hanno determinato effetti simili sui livelli sierici di lipidi a digiuno e sui livelli di lipoproteine.

Alla 48° settimana, solo nel gruppo LCKD i parametri glicemici sono significativamente diminuiti dal basale: livelli di glucosio a digiuno (-9.7 mg/dL; da -16.9 a -2.6), di insulina a digiuno (-7.3 μUI/mL; da -13.5 a -1.2; solo in pazienti senza diabete) e di emoglobina A<sub>1c</sub> (-0.3%; da -0.5 a -0.1).

Gli eventi avversi riportati almeno una volta in più nel gruppo LCKD rispetto a quello O+LFD sono stati: costipazione (69% vs 41%; p<0.001), aumento della frequenza urinaria (79% vs 55%; p=0.003), alitosi (44% vs 19%; p=0.001), crampi muscolari alle gambe (61% vs 39%; p=0.01). Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo trattato con O+LFD rispetto a quello LCKD sono stati aumento di flatulenza (78% vs 59%; p=0.01), incontinenza intestinale (35% vs 17%; p=0.01) o diarrea (73% vs 55%; p=0.02), eventi che hanno determinato l'abbandono della terapia con orlistat in un paziente.

Lo studio presenta alcuni limiti tra i quali la mancanza di cecità con possibili bias, una certa sovrastima dei dati sull'aderenza al trattamento, modifiche nella terapia con altri farmaci potenzialmente responsabili di alcuni degli effetti benefici osservati.

Una dieta chetogenica a basso contenuto di carboidrati (LCKD) ha mostrato miglioramenti analoghi a una terapia con orlistat associata ad una dieta a basso contenuto di lipidi e a basso apporto calorico (O+LFD) sulla perdita di peso, sui livelli sierici dei lipidi e sui parametri glicemici, ma è risultata più efficace nella riduzione della pressione arteriosa.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato sponsorizzato dal Department of Veterans Affairs ed alcuni autori hanno ricevuto finanziamenti dalla Robert C. Atkins Foundation.

**Parole chiave:** dieta chetogenica a basso contenuto di carboidrati (LCKD); orlistat + dieta a basso contenuto di lipidi e basso apporto calorico (O+LFD), RCT.

#### Riferimento bibliografico

Yancy WS et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. Arch Intern Med 2010; 170: 136-45.

### **Vaccini per l'immunizzazione anti-rotavirus: potenziali strumenti per combattere la mortalità da diarrea**

A cura del Dott. Gianluca Miglio

Le infezioni da rotavirus sono la principale causa di diarrea grave e ogni anno sono responsabili della morte di oltre mezzo milione di bambini con meno di 5 anni. Lo *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) dell'OMS ha raccomandato l'uso della vaccinazione per l'immunizzazione attiva anti-rotavirus sia nei paesi in via di sviluppo sia in quelli sviluppati (*Meeting on the Immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009 – Epidemiol Rec 2009; 84: 220-36*). In molti paesi, compresa l'Italia, sono disponibili due vaccini, Rotarix<sup>®</sup> (monovalente)<sup>a</sup> e RotaTeq<sup>®</sup> (pentavalente)<sup>b</sup>. Due articoli recentemente pubblicati hanno riportato dati di efficacia della vaccinazione con Rotarix<sup>®</sup> ottenuti in due studi, uno condotto in Africa e l'altro in Messico. In un terzo articolo, invece, vengono descritti i casi di tre pazienti con immunodeficienza combinata grave nei quali la somministrazione di RotaTeq<sup>®</sup> ha causato l'infezione da rotavirus.

Il primo articolo, descrive uno studio multicentrico condotto in Sud Africa e in Malawi, in doppio cieco, randomizzato contro placebo, il cui scopo è stato valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di Rotarix<sup>®</sup>.

Sono stati arruolati bambini 5-10 settimane di età: in Sud Africa tra ottobre 2005 e gennaio 2006 e tra novembre 2006 e l'inizio di febbraio 2007, prima della diffusione stagionale anticipata dei rotavirus del 2006 e del 2007; in Malawi, dove l'infezione da rotavirus è durante tutto l'anno, tra ottobre 2006 e luglio 2007.

Sono stati coinvolti anche bambini con HIV o esposti a questo virus, privi di una grave immunosoppressione al momento dell'assunzione della prima dose di vaccino. I bambini sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere: 2 dosi di vaccino, alla 10° e alla 14° settimana di età (n=1647); 3 dosi, alla 6°, 10° e 14° settimana di età (n=1651) o placebo (n=1641). I bambini nel gruppo "2 dosi" hanno ricevuto una dose di placebo alla 6° settimana di età.

Nel periodo tra la prima dose di vaccino (o di placebo) e il raggiungimento da parte del bambino di 1 anno di età, in corrispondenza di ciascun episodio di gastroenterite, identificato dalla presenza di diarrea con o senza vomito concomitante, sono stati raccolti campioni di feci per verificare la presenza e il tipo di rotavirus. L'efficacia della vaccinazione è stata valutata nel periodo di 2 settimane dall'ultima dose-1 anno di età del bambino, attraverso la raccolta dei dati sanitari. La gravità di ciascun episodio di gastroenterite è stata valutata in base alla scala Vesikari (punteggi 1-20; gli episodi gravi erano definiti da un punteggio  $\geq 11$ ).

Gastroenteriti gravi da rotavirus sono state rilevate in 70/1443 bambini nel gruppo placebo e in 56/2974 bambini nel gruppo vaccinato. La differenza nelle incidenze delle gastroenteriti ha permesso di calcolare un'efficacia della vaccinazione del 61,2% (95% CI 44,0-73,2%;  $p < 0,001$ ). L'efficacia è stata del 58,7% (35,7-74,0%) tra i bambini che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino, del 63,7% (42,4-77,8%) tra quelli che ne hanno ricevute 3. L'efficacia in Sud Africa è stata del 76,9% (56,0-88,4%), in Malawi del 49,8% (19,2-68,3%).

La vaccinazione ha diminuito l'incidenza di gastroenteriti gravi da qualsiasi causa dal 12,3% nel gruppo placebo all'8,6% nel gruppo vaccino (-30,2%; 15,0-42,6%;  $p < 0,001$ ).



Almeno un evento avverso grave è stato rilevato nel 9,7% (8,7-10,7%) dei bambini del gruppo vaccino e nel 11,5% (10,0-13,2%) di quelli nel gruppo placebo. I decessi si sono verificati nel 2,5% (2-3,1%) dei bambini vaccinati rispetto al 2,6% (1,9-3,5%) del gruppo placebo.

È stato registrato un solo caso di intussuscezione, in un bambino di 6 mesi, 11 settimane dopo la terza dose di vaccino. Due casi di sepsi e uno di otite media sono stati attribuiti all'uso del vaccino.

In Sud Africa la percentuale di siero-conversione per le IgA anti-rotavirus ad un mese dall'ultima dose di vaccino è stata del 57,1% (44,7-68,9%) nel gruppo "2 dosi" di vaccino, del 66,7% (54-77,8) in quello "3 dosi"; in Malawi le percentuali di siero-conversioni sono state 47,2% (30,4-64,5%) e 57,1% (42,2-71,2%). Nel gruppo placebo le percentuali di siero-positività per le IgA anti-rotavirus ad un mese dall'ultima dose sono state 16,7% (14,2-19,5%) in Sud Africa e 40,4% (34,9-46,1%) in Malawi.

Il vaccino per l'immunizzazione anti-rotavirus ha diminuito significativamente l'incidenza di gastroenterite grave in bambini africani nel primo anno di vita.

L'efficacia della vaccinazione rilevata in questo studio (61,2%) è risultata inferiore a quella di studi precedenti condotti in Europa (96,4%) e in America Latina (84,8%). Fattori che potrebbero aver contribuito a questa differenza comprendono lo stato nutrizionale peggiore dei partecipanti, le co-infezioni intestinali, i livelli di anticorpi anti-rotavirus nel latte materno, l'interferenza da parte degli anticorpi materni o della co-somministrazione del vaccino orale a poliovirus. Questi fattori potrebbero aver contribuito anche alla diversa efficacia rilevata tra le due coorti (Sud Africa 76,9%, Malawi 49,4%), la quale potrebbe essere stata influenzata, inoltre, dalle differenze nella diffusione del rotavirus e dalla diversa strategia di arruolamento adottata tra i due paesi.

Il secondo articolo, descrive i risultati di uno studio post-marketing che ha valutato l'effetto della vaccinazione con Rotarix® in Messico sulle morti da diarrea nel periodo 2008-2009 tra bambini <5 anni.

Dai dati forniti dal *National Center for Child and Adolescent Health* è stato ricavato che a dicembre 2007 erano state somministrate 826.112 prime dosi di vaccino e 565.797 seconde dosi ad una popolazione di 1,12 milioni di bambini ≤11 mesi di età; la copertura stimata è stata del 74%. La copertura tra i bambini con età 12-23 mesi, prima della diffusione stagionale dei rotavirus del 2008, è risultata del 4% per la prima dose e del 2% per la seconda.

I dati relativi alle morti correlate a diarrea tra i bambini messicani con meno di 5 anni, ottenuti dal *National Institute of Statistics, Geography, and Informatics* e dal *Ministry of Health's General Directorate of Health Information*, hanno permesso di calcolare per il periodo 2003-2006 un valore mediano dei decessi di 1793 (1464-2002; 18,1/100000 bambini).

Nel 2008 i decessi sono stati 1118 (11,8/100000 bambini), corrispondenti ad una diminuzione del 35% (20-39%;  $p < 0,001$ ). La diminuzione maggiore è stata rilevata tra i bambini di età ≤11 mesi (41%; 36-47%;  $p < 0,001$ ), mentre valori inferiori sono stati rilevati tra i bambini di età 12-23 mesi (29%; 17-39%;  $p < 0,001$ ) e 24-59 mesi (7%; -14-26%;  $p = 0,44$ ).

Rispetto al periodo 2003-2006, anche il picco delle morti nei mesi della diffusione stagionale del rotavirus (dicembre-maggio) è risultato sostanzialmente diminuito tra i bambini con età ≤11 mesi sia nel 2008 (69%) sia nel 2009 (66%). Tra i bambini di età 12-23 mesi la riduzione è stata, rispettivamente, del 37% e del 68%.

L'introduzione del vaccino per l'immunizzazione attiva anti-rotavirus ha determinato una significativa diminuzione delle morti correlate alla diarrea tra i bambini messicani con <5 anni.

Nella discussione gli autori sottolineano alcuni punti rilevanti per interpretare i risultati: 1) non è stato possibile calcolare esattamente la riduzione delle morti correlate alla diarrea attribuibile alla

vaccinazione a causa dell'imprecisione dei dati sulla copertura vaccinale; 2) l'andamento temporale delle morti correlate alla diarrea potrebbe essere stato influenzato dalle variazioni della malattia e dell'approccio alla stessa. Inoltre, sono da tener presenti anche la sotto-segnalazione delle morti correlate alla diarrea e le differenze nell'accesso al vaccino tra le diverse aree del paese; 3) l'impossibilità di poter confermare la positività ai rotavirus dei campioni di feci che non ha permesso di attribuire in modo specifico le morti all'infezione da rotavirus. Infine, gli autori notano che la riduzione della mortalità (29%) correlata alla diarrea tra i bambini con età 12-23 mesi, per i quali i dati indicavano una copertura vaccinale <5% prima del 2008, suggerisce che la vaccinazione potrebbe aver diminuito la trasmissione dell'infezione da rotavirus esercitando così un effetto protettivo indiretto.

Nell'ultimo articolo, sono descritti tre pazienti che entro un mese dall'assunzione della prima o della seconda dose del vaccino pentavalente (RotaTeq®) all'età di 2 mesi, hanno manifestato ritardo nell'accrescimento (due pazienti), disidratazione e diarrea. A questi bambini, successivamente, è stata diagnosticata un'immunodeficienza combinata grave. Le analisi tramite RT-PCR condotte sul DNA isolato da campioni di feci dei tre pazienti ha rivelato la presenza delle sequenze dei geni 6 e 10 del ceppo di rotavirus bovino Wistar Calf 3, presenti nel vaccino, ma non in rotavirus umani. I saggi ELISA hanno, inoltre, rivelato la presenza di rotavirus in campioni di feci raccolte molti giorni (fino a 362) dopo l'assunzione dell'ultima dose di vaccino. L'eliminazione dei rotavirus è stata ottenuta solo dopo la ricostituzione del sistema immunitario ottenuta tramite trapianto di cellule staminali.

Questi case-series accresce le preoccupazioni sulla sicurezza dei vaccini per l'immunizzazioni anti-rotavirus in pazienti gravemente immunocompromessi.

Nell'editoriale di accompagnamento, vengono discusse le ricadute di questi studi. I risultati dello studio condotto in Africa sono estendibili ad altri paesi. Come suggerito dal SAGE, infatti, è ragionevole assumere che l'efficacia della vaccinazione sia simile in regioni con caratteristiche socioeconomiche, strutture sociali, condizioni nutrizionali e fattori di rischio che contribuiscono alla mortalità, paragonabili a quelle del Sud Africa e del Malawi.

Lo studio condotto in Messico ha evidenziato che l'introduzione di un vaccino in un paese verosimilmente ha effetti superiore (diretti e indiretti) a quelli prevedibile dai risultati dei *trial*. Inoltre, l'editorialista sottolinea i problemi che ostacolano la diffusione della vaccinazione nei paesi più poveri del mondo: 1) le difficoltà logistiche legate al mantenimento della catena del freddo; 2) la somministrazione del vaccino entro finestre temporali ristrette (la prima dose tra la 6° e la 15° settimana di età e la terza non oltre la 32° settimana); 3) i rischi dell'uso di vaccini vivi in bambini potenzialmente immunocompromessi; 4) i costi.

Sebbene ad oggi non vi sia evidenza che nei bambini infettati da HIV, rispetto agli altri, questi vaccini siano causa di malattia o peggio tollerati, lo studio di Patel et al. indica la necessità di un attento monitoraggio dei bambini con alterazioni della funzione immune.

È imperativo, infine, che la comunità internazionale continui a supportare programmi come quello del *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* che si fa carico di una parte dei costi dei vaccini per i paesi poveri.

<sup>a</sup>Rotavirus umano ceppo RIX4414/G1P[8] vivo attenuato, polvere e solvente per sospensione orale.

<sup>b</sup>Riassortante di rotavirus umano-bovino vivo, sierotipi G1, G2, G3, G4 e P1, soluzione orale.

**Conflitto d'interesse:** alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

**Parole chiave:** vaccini anti-rotavirus, gastroenteriti, bambini.

**Riferimenti bibliografici**

Madhi SA et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. N Engl J Med 2010; 362: 289-98.

Richardson V et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. N Engl J Med 2010; 362: 299-305.

Patel NC et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2010; 362: 314-19.

Santosham M. Rotavirus vaccine--a powerful tool to combat deaths from diarrhea. N Engl J Med 2010; 362: 358-60.

---

**CENTRO DI INFORMAZIONE SUL FARMACO  
della SOCIETA' ITALIANA DI FARMACOLOGIA**

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatore area farmaci	Dott.ssa Maria Rosa Luppino (Università di Messina)
Coordinatore area dispositivi medici	Dott.ssa Arianna Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Dott.ssa Maria Antonietta Catania (Università di Messina) Dott.ssa Paola Cutroneo (Università di Messina) Dott.ssa Maria Silvia Gagliostro (Università di Messina) Dott.ssa Stefania Mantarro (Università di Pisa) Dott. Gianluca Miglio (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Dott.ssa Francesca Parini (Università di Brescia) Dott. Marco Tuccori (Università di Pisa)
Supervisione	Prof.ssa Elisabetta Cerbai (Università di Firenze) Prof. Roberto Fantozzi (Università di Torino)

Contatti: [sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)

---

**Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro Finanziamento della ricerca scientifica e della Università, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori.

Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311

[sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it); [sif.informazione@segr.it](mailto:sif.informazione@segr.it); [sifcese@comm2000.it](mailto:sifcese@comm2000.it).

## **DISCLAIMER – Leggere attentamente**

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica ([sif@unito.it](mailto:sif@unito.it)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter “SIF – Farmaci in Evidenza” senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

## **RICEZIONE NEWSLETTER**

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

---

## **Sostieni la Società Italiana di Farmacologia!**

La SIF è un'associazione senza scopo di lucro, sostienila con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.

---

---